

⑫ 公開特許公報(A)

平2-225416

⑤Int. Cl.⁵A 61 K 31/557
9/50

識別記号

A E L
N

庁内整理番号

7375-4C
7624-4C

④公開 平成2年(1990)9月7日

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全9頁)

④発明の名称 5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂
誘導体の経口用製剤

②特 願 平1-48726

②出 願 平1(1989)2月28日

⑦発明者 原 三 千 雄 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内
 ⑦発明者 内 田 時 彦 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内
 ⑦発明者 田 村 文 則 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内
 ⑦出 願 人 東 レ 株 式 会 社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

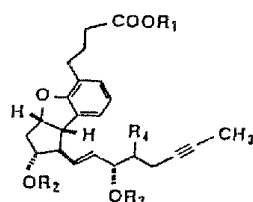
明 細 書

1. 発明の名称

5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体の経口用製剤

2. 特許請求の範囲

(1). 一般式 [I]



[I]

(式中R₁は薬理的に許容される陽イオン、水素又は炭素数1～12の直鎖アルキル基を表わし、R₂は水素、炭素数2～10のアシル基又は炭素数7～13のアロイル基を表わし、R₃は水素、炭素数2～10のアシル基又は炭素数7～13のアロイル基を表わし、R₄は水素、メチル基又はエチル基を表わす)で示される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂

I₂誘導体と、腸溶性物質又は非水溶性物質とを含んでなる経口用製剤。

(2). 請求項(1)記載の経口用製剤において、腸溶性物質又は非水溶性物質が被覆または練合されているものである経口用製剤。

(3). 請求項(1)記載の一般式 [I] で示される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体を含む顆粒に腸溶性物質又は非水溶性物質を被覆したものである請求項(1)又は請求項(2)記載の経口用製剤。

(4). 請求項(1)記載の一般式 [I] で示される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター-m-フェニレンPGI₂誘導体、賦形剤、及び腸溶性物質又は非水溶性物質を練合してなる請求項(1)又は請求項(2)記載の経口用製剤。

(5). 腸溶性物質が、メタクリル酸とビニル系モノマーとの共重合体又はメチルセルロース誘導体である請求項(1)～(4)記載の経口用製剤。

(6). 非水溶性物質がエチルセルロースである請求項(1)～(4)記載の経口用製剤。

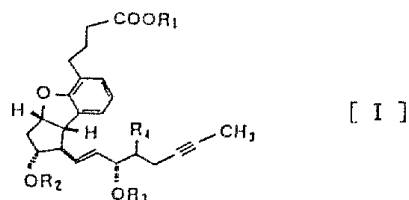
3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、*m*-フェニレンPGI₂誘導体の経口用製剤、更に詳細には、生物学的利用能の改善された経口用製剤に関する。

〔従来の技術〕

一般式〔I〕



(式中R₁は薬理的に許容される陽イオン、水素又は炭素数1～12の直鎖アルキル基を表わし、R₂は水素、炭素数2～10のアシル基又は炭素数7～13のアロイル基を表わし、R₃は水素、炭素数2～10のアシル基又は炭素数7～13のアロイル基を表わし、R₄は水素、メチル基又はエチル基を表わす)で示される*m*-フェニレンPGI₂誘導体は、医薬品、特に抗血栓剤とし

(式中R₁は薬理的に許容される陽イオン、水素又は炭素数1～12の直鎖アルキル基を表わし、R₂は水素、炭素数2～10のアシル基又は炭素数7～13のアロイル基を表わし、R₃は水素、炭素数2～10のアシル基又は炭素数7～13のアロイル基を表わし、R₄は水素、メチル基又はエチル基を表わす)で示される5, 6, 7-トリノル-4, 8-インター*m*-フェニレンPGI₂誘導体と、腸溶性物質又は非水溶性物質とを含んでなる経口用製剤である。

本製剤処方に適用される*m*-フェニレンPGI₂誘導体は、化学的安定性の改善された化合物である(特開昭58-124778)。さらに具体的に例示すると、R₁が薬理的に許容される陽イオンの場合の陽イオンには、金属陽イオン、アンモニウム、アミン陽イオン又は第4級アンモニウム陽イオンがあり、特に好ましい金属陽イオンはアルカリ金属類、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム及びアルカリ土類金属、例えばマグネシウム、カルシウムから誘導されるものである。

て有用であることが知られている(特開昭58-124778号公報)。

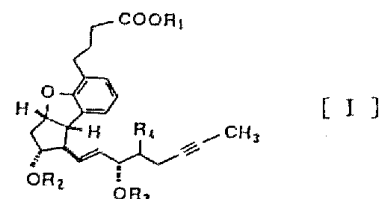
〔発明が解決しようとする課題〕

吸収排泄が比較的速い医薬品は、有効血中濃度を得るために1回の投与量を多くしなければならず、その結果、副作用及び毒性の増大等が起こりやすくなり好ましくない。そこでできるだけ低投与量で有効血中濃度をできるだけ長くその作用を持続させることが今日強く望まれている。

〔課題を解決するための手段〕

本研究者らはこのような状況下で*m*-フェニレンPGI₂誘導体の血中での持続化の検討を実施した結果、持続化とともに生物学的利用能が改善されることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、一般式〔I〕



勿論、その他の金属、例えばアルミニウム、亜鉛及び鉄の陽イオン型も本発明に包含される。

薬理的に受け入れられるアミン陽イオンは第1級、第2級又は第3級アミンから誘導されるものである。適当なアミンの例は、メチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン、ジブチルアミン、トリイソプロピルアミン、*N*-メチルヘキシルアミン、デシルアミン、ドデシルアミン、アリルアミン、クロチルアミン、シクロペンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン、 α -フェニルエチルアミン、 β -フェニルエチルアミン、エチレンジアミン、ジエチレントリアミン、及び約13個までの炭素原子を含有する同様な脂肪族、脂環式及び複素環式アミン類、例えば1-メチルピペリジン、4-エチルモルホリン、1-イソプロピルピロリジン、2-メチルピロリジン、4-ジメチルピペラジン、2-メチルピペリジン等、更に水溶性又は親水性基を含有するアミン類、例えばモノ-、ジ-及びトリエタノールアミン、エ

チルジエチルアミン、N-ブチルエタノールアミン、2-アミノ-1-ブタノール、2-アミノ-2-エチル-1, 3-プロパンジオール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N-フェニルエタノールアミン、N-(p-tert-アミルフェニル)ジエタノールアミン、ガラクタミン、N-メチルグルタミン、N-メチルグルコサミン、エフェドリン、フェニルエフリン、エビネフリン、プロカイン等、更には塩基性アミノ酸、具体的にはリジン、アルギニン等である。R₁が炭素数1~12個の直鎖アルキル基をあらわす例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ドデシル等をあげる事ができる。

R₂が炭素数2~10のアシル基をあらわす例としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、オクタノイル基、デカノイル基をあげる事ができるが、勿論これに限定されるものではない。

R₂が炭素数7~13のアロイル基をあらわす

錠剤又はカプセル剤として提供されても良い。

本発明の製剤の好ましい製法を以下に示す。本発明の製剤は、一般式〔I〕の化合物に乳糖、ブドウ糖、白糖、デキストリン、マンニトール、デンプン等の賦形剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチン等の結合剤、また必要によりヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等の胃溶性高分子を使用し通常の製剤手法で顆粒剤、細粒剤、錠剤を得た後、腸溶性物質又は非水溶性物質を被膜としてコーティングしたもの、あるいは腸溶性物質又は非水溶性物質を主成分及び上記の賦形剤と混合し、腸溶性物質又は非水溶性物質の可溶化溶媒にて練合を行う練合法か、又はあらかじめ混合しておいた主成分及び上記の賦形剤の中に練合液として腸溶性物質又は非水溶性物質を可溶化溶媒に溶かしたものを添加し練合を行う練合法にて顆粒剤、細粒剤、錠剤を得る。

腸溶性物質としては、メタクリル酸とビニル系

例としては、ベンゾイル基、p-トルオイル基、p-フェニルベンゾイル基をあげる事ができるが勿論これに限定されるものではない。

R₃はR₂と同じ内容をあらわすが、R₂とR₃は同時に同じ置換基であってもまた異なっても良い。

本発明の経口用製剤は、好ましくは、上記一般式〔I〕のm-フェニレンPGI₂誘導体を含む顆粒に腸溶性物質又は非水溶性物質の被膜を施すか、該化合物と適当な賦形剤及び腸溶性物質又は非水溶性物質と練合することにより得られる。

腸溶性物質又は非水溶性物質は、徐放性製剤を設計するときしばしば使用される基剤であるが、その際には、薬物により生物学的利用能の著しい低下の見られる事が知られているが〔中野、PHARM TECH JAPAN, 3(8), 767(1987)〕、本発明の一般式〔I〕の化合物の場合は、持続化と共に生物学的利用能が著しく増強する。

本発明の製剤の剤形としては顆粒剤、細粒剤、

モノマーとの共重合体又はメチルセルロース誘導体等が通常用いられる。メタクリル酸とビニル系モノマーとの共重合体としては、好ましくは、メタクリル酸-メチルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸-エチルアクリレートコポリマー、メタクリル酸-メチルアクリレートコポリマー等が用いられる。具体的には、溶解pHが6~7の範囲に入るメタクリル酸-メチルメタクリレートコポリマー(例えば、商品名“オイドラギットLS”、ローム社)、溶解pHが5.5であるメタクリル酸-エチルアクリレートコポリマー(例えば、商品名“オイドラギットL30D”ローム社)等が挙げられるがこれらに限定されない。

メチルセルロース誘導体としては、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等が用いられる。具体的には、溶解pHが5~5.5の範囲にあるヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(例えば、商品名“HP”、日本曹達社)が挙げられるがこれに限定されない。

また非水溶性物質としては、好ましくは、エチ

ルセルロース（例えば、商品名“エトセル”，ハーキュリス社）が挙げられるがこれに限定されない。

まず被膜としてコーティングした場合について述べると、腸溶性物質は、顆粒の場合はその形状（無定型、球形、棒状）により多少異なるが、通常、5～35 w/w%のコーティングで持続性と共に生物学的利用能の向上した製剤が得られる。

非水溶性物質は、顆粒の場合はその形状（無定型、球形、棒状）によらず、通常、3～15 w/w%のコーティングで持続性と共に生物学的利用能の向上した製剤が得られる。

コーティング液の溶媒としては腸溶性物質、非水溶性物質とも適当な可溶化溶媒を使えば良く、“オイドラギットL・S”の場合には、例えばエタノール、イソプロピルアルコール、アセトン及びその混合溶媒が好ましい。また“オイドラギットL30D”の場合には、界面活性剤を使い乳化重合させた水分散性のコポリマーであるため水によるコーティングが可能である。“HP”の場合

では、例えば、アセトン、エタノール、塩化メチレンの混合溶媒が好ましく、また水に分散させてコーティングすることも可能である。“エトセル”の場合には、例えばエタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、アセトンが好ましく、コーティング液としては粘性、操作性の関係上、3～20%の溶液濃度でコーティング可能であるが、好ましくは、4～13%が良い。

可塑剤としてはグリセリン脂肪酸エステル、ポリソルベート80、ヒマシ油、マクロゴール400～6000、トリアセチン、ジメチルフタレート、ジブチルフタレート、プロピレングリコール等を使用することができる。

練合法では腸溶性物質又は非水溶性物質を粉体として混合時添加する場合、“オイドラギットL・S”又は“HP”では重量の10～40 w/w%、好ましくは10～25 w/w%、“エトセル”では重量の5～30 w/w%、好ましくは10～20 w/w%が良い。練合液としての有機溶媒は上記の適当な可溶化溶媒を使えば良く、必要によ

りヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム等の結合剤を使っても良い。

さらに、腸溶性物質又は非水溶性物質を溶媒にて可溶化し練合液として添加する場合、“オイドラギットL・S”又は“HP”では重量の5～30 w/w%、好ましくは8～20 w/w%、好ましくは5～15 w/w%が良い。必要により練合、乾燥後粉碎しさらに練合を行っても良い。

本方法によって得られる製剤は、薬物の血中持続性と高い生物学的利用能をあわせ持つので、速放性製剤と組み合わせることによりより持続性の良い製剤を調製することも可能である。

[実施例]

次に実施例を挙げて本発明を具体的に述べるが、本発明はこれによりなんら限定されるものではない。

実施例1

乳糖701.12g及びトウモロコシ澱粉250.0gを混合した後、攪拌しつつ化合物(1)

(一般式[I]中、 $R_1 = Na$, $R_2 = R_3 = H$, $R_4 = Me$ の化合物)3.88g及びヒドロキシプロピルセルロース45.0gを含む水溶液を添加して顆粒を造る。45℃で乾燥させた後、整粒して12～16メッシュの顆粒を得る。この顆粒中の化合物Iの含量は、4.12mg/gであった。この顆粒をビーグル犬に対して、化合物(1)として75, 150, 300 $\mu g/kg$ となるよう0号カプセルに充填して経口投与した後、血中濃度を測定した。得られた結果を第1図及び表1に示すが、投与量と血中濃度曲線下面積(AUC)は良い相関を示している。

(以下余白)

表1 化合物(1)の血中動態

投与量 μg/kg	AUC ng · hr/ml	生物学的利用能 対静脈内投与 %
75	7.0	—
150	16.8	23.8
300	47.4	—

この顆粒200gをメタアクリル酸-メチルメタアクリレートコポリマー(“オイドラギットS100”)のイソプロピルアルコール溶液によるコーティング液にて25w/w%までコーティングを行う。40℃にて乾燥させ化合物(1)を含むコーティング顆粒250gを得た。また同様にして10w/w%コーティング顆粒を調製した。

また同様にしてメタアクリル酸-メチルメタアクリレートコポリマー(“オイドラギットL10

0”)及びメタアクリル酸-エチルアクリレートコポリマー(“オイドラギットL30D”)についてそれぞれ10及び25w/w%コーティングした顆粒を調製した。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(“HP-55”)については、塩化メチレン：エタノール溶液を用いて、同様に10及び25w/w%コーティングした顆粒を調製した。

エチルセルロース(“エトセル”：非水溶性物質)については、エタノール溶液を用いて、5及び10w/w%コーティングした顆粒を調製した。

これらの顆粒をビーグル犬に対して、化合物(1)として150μg/kgを経口投与したときの血中濃度を測定し、血中濃度曲線下面積(AUC)及び静脈内投与に対する生物学的利用能(BA)を求めたところ表2、3に示すように対照として被膜を施していない製剤と比較して、表中に示す腸溶性物質及び非水溶性物質でコーティングすることにより、生物学的利用能の著しい向上が達成されていることがわかった。表2の結果

の一部を第2図に示す。

また顆粒剤の調製法としては、実施例1に示した他に、白糖または乳糖等を芯として転動造粒により球形顆粒を得る方法及び押出し造粒法により棒状顆粒を得る方法があるが、いずれの方法で調製した顆粒についても、上記腸溶性物質及び非水溶性物質でコーティングすることにより生物学的利用能の向上が達成された。

表2 コーティング基剤比較(1)

基 剤	コーテイ ング率	AUC ng · hr/ml	BA %
オイドラギット S-100	10%	49.8	71
	25%	30.5	43
オイドラギット L-100	10%	29.9	42
	25%	35.7	51
対照(素顆粒)	0%	16.8	24
静脈内投与	—	70.6	100

表3 コーティング基剤比較(2)

基 剤	コーテイ ング率	AUC ng · hr/ml	BA %
オイドラギット L30D	10%	29.3	42
	25%	40.5	57
HP-55	10%	19.8	28
	25%	22.6	32
エトセル	5%	35.9	51
	10%	40.9	58
対照(素顆粒)	0%	16.8	24
静脈内投与	—	70.6	100

実施例2

20～28メッシュに整粒した白糖700gにトウモロコシ澱粉250gを加えて攪拌しつつ化合物(1)3.9g及びヒドロキシプロピルセルロース45gを含む水溶液を掛けながら転動造粒を行い球形顆粒を造る。45℃で乾燥させて化合物(1)4.11mg/gの顆粒を得た。この顆粒200gに対してメタアクリル酸-メチルメタアクリレートコポリマー(“オイドラギットS100”)のイソプロピルアルコール溶液によるコーティング液にて25w/w%までコーティングを行う。40℃にて乾燥させ化合物(1)を含むコーティング顆粒250gを得た。この顆粒をビーグル犬に対して、化合物(1)として150μg/kg経口投与したところ、実施例1と同様の結果が得られた。

また同様にしてメタアクリル酸-メチルメタアクリレートコポリマー(“オイドラギットL100”)及びメタアクリル酸-エチルアクリレートコポリマー(“オイドラギットL30D”)につ

いてそれぞれ10及び25w/w%コーティングした顆粒を調製した。またこの顆粒をビーグル犬に経口投与し血中濃度を測定したところ、実施例1と同様の結果が得られた(表4)。

表4 顆粒形状比較-球形顆粒

基 剤	コーテイ ング率	AUC ng·hr/ml	BA %
オイドラギット S-100	10%	45.9	65
	25%	34.8	49
オイドラギット L-100	10%	30.5	43
	25%	37.5	53
対照(素顆粒)	0%	15.6	22
静脈内投与	—	70.6	100

実施例3

乳糖646.12g及び微結晶セルロース300gを混合した後、攪拌しつつ化合物(1)3.88g及びヒドロキシプロピルセルロース50gを含む水溶液を添加して顆粒を造る。得られた湿潤顆粒を押出し造粒し、45℃で乾燥させさせた後、整粒して12～16メッシュの顆粒を得る。この顆粒中の化合物Iの含量は、4.1mg/gであった。この顆粒に対して実施例1と同様にして

メタアクリル酸-メチルメタアクリレートコポリマー(“オイドラギットS100”)及びメタアクリル酸-メチルメタアクリレートコポリマー(“オイドラギットL100”)をそれぞれ25w/w%コーティングした顆粒を得た。これらの顆粒をビーグル犬に経口投与し血中濃度を測定した所実施例1と同様の結果が得られた(表5)。

表5 顆粒形状比較-押出し造粒(棒状)
/コーティング法

基 剤	コーテイ ング率	AUC ng·hr/ml	BA %
オイドラギット S-100	10%	43.4	61
	25%	36.6	52
オイドラギット L-100	10%	31.7	45
	25%	39.6	56
対照(素顆粒)	0%	13.8	20
静脈内投与	—	70.6	100

実施例5

表6に示す処方の顆粒を転動造粒法で調製し、ビーグル犬で血中濃度を測定した。結果を表7に示すが調製法による差はなく、実施例1と同様の結果が得られた。

表7 顆粒調製法比較—転動造粒法

基 剤	処方	AUC ng · hr/ml	BA %
オイドラギット S-100(10%)	1	48.5	69
オイドラギット L-100(10%)	2	31.7	45
オイドラギット L-300(10%)	3	32.6	46
静脈内投与	—	70.6	100

投与量 : 100 μ g/kg

実施例6

表8に示す処方の顆粒を練り込み法で調製し、ビーグル犬で血中濃度を測定した。結果を表9に示すが調製法による差はなく、実施例1と同様の結果が得られた。

表6 顆粒組成—転動造粒法

成 分	処方1	処方2	処方3
化合物(1)	3.9	3.9	3.9
白糖	886.1	886.1	886.1
オイドラギット S-100	100	—	—
オイドラギット L-100	—	100	—
オイドラギット L-300	—	—	100
PEG6000	10	10	10
合計	1,000	1,000	1,000

表8 顆粒組成—練り込み法

成 分	処方1	処方2	処方3
化合物(1)	3.9	3.9	3.9
乳糖	646.1	646.1	646.1
トウモロコシ澱粉	150	150	150
HPC-L*	40	40	40
オイドラギット S-100	150	—	—
オイドラギット L-100	—	150	—
オイドラギット L-300	—	—	150
トリアセチン	10	10	10
合計	1,000	1,000	1,000

*HPC: ヒドロキシプロピルセルロース
(信越化学)

表9 顆粒調製法比較—転動造粒法

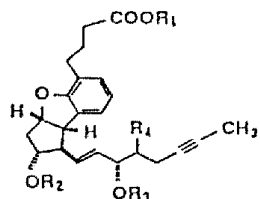
基 剤	処方	AUC ng · hr/ml	BA %
オイドラギット S-100(10%)	1	45.6	65
オイドラギット L-100(10%)	2	38.4	54
オイドラギット L-300(10%)	3	28.5	40
静脈内投与	—	70.6	100

投与量 : 100 μ g/kg

実施例7

乳糖701g及びトウモロコシ澱粉250gを混合した後、攪拌しつつ次式で示す化合物(2)～(5)4g及びヒドロキシプロピルセルロース45gを含むエタノール-水混液を添加して顆粒

を得る。実施例1と同様、45℃で乾燥した後、整粒して得られる顆粒(12~16メッシュ)に対してオイドラギットS100を10%コーティングした。この顆粒をビーグル犬に投与して血液中濃度を測定したところ、各々の化合物は、体内酵素により加水分解されて化合物IIとして検出される事が判明した。得られた結果を表10に示すが、化合物(1)と同様の結果が得られた。



化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
(2)	H	H	H	Me
(3)	Me	H	H	Me
(4)	H	OAc	H	Me
(5)	H	OAc	OAc	Me

Me:メチル基, OAc:アセチル基

表10 化合物[I]誘導体比較

化合物	AUC ng·hr/ml	BA %
(2)	55.3	78
(3)	50.4	71
(4)	48.6	69
(5)	47.5	67
静脈内投与	70.6	100

投与量: 100μg/kg(化合物Iに換算)

[発明の効果]

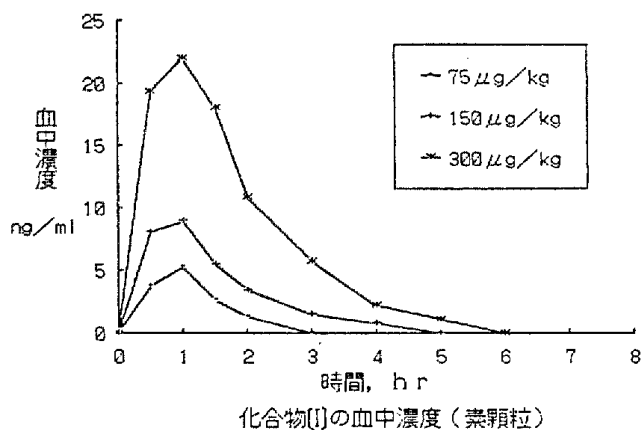
本発明の製剤は、一般式[I]の化合物の有効血中濃度を長時間維持することができ、かつ生物

学的利用能も改善された優れた経口用製剤である。

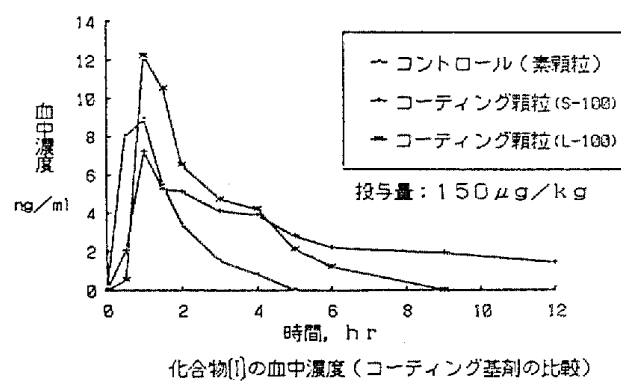
4. 図面の簡単な説明

第1図は、従来の製剤の血中濃度曲線を示す。
第2図は、本発明の製剤および従来の製剤の比較を示す。

特許出願人 東レ株式会社



第1図



第 2 図